



PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: **07002776 A**(43) Date of publication of application: **06 . 01 . 95**

(51) Int. Cl.

C07D213/74
A61K 31/44
A61K 31/44
A61K 31/44
C07D401/12

(21) Application number: **05148051**(22) Date of filing: **18 . 06 . 93**(71) Applicant: **MEIJI SEIKA KAISHA LTD**

(72) Inventor: **OOTSUKA YASUHISA**
OGINO HIROKO
KONO KENICHI
NAGURA JUN
KONNO FUKIO

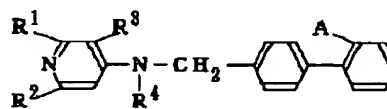
(54) ANGIOTENSIN II-ANTAGONISTIC PYRIDINE DERIVATIVE

(57) Abstract:

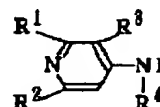
PURPOSE: To provide a new compound excellent in low toxicity, having an angiotensin II-antagonistic effect and useful for prevention and improvement of hypertension, heart failure, etc.

CONSTITUTION: A compound of formula I {R¹ and R² are each a (substituted) 1 to 6C alkyl; R³ H, hydroxyl group, a (substituted) 1 to 6C alkoxy or a (substituted) phenyl-1 to 4C alkoxy; R⁴ is H, a (substituted) 1 to 6C alkyl or a 2 to 7C alkenyl-(substituted) 2 to 7C acyl; A is COOR⁵ [R is H, CH₂ OCOC(CH₃)₃ or a protected carboxyl] or a (protected) tetrazolyl, e.g. 3-methoxy-2,6-dimethyl-4-[N-buteryl-N-[[2'-(tetrazol-5-yl) biphenyl-4-yl] methyl]amino{9147/28}pyridine. In addition, the compound of formula I can be synthesized by reacting a compound of formula II with a compound of formula III (X is a halogen, etc.).

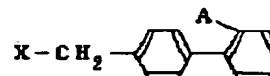
COPYRIGHT: (C)1995,JPO



I



II



III

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平7-2776

(43) 公開日 平成7年(1995)1月6日

(51) Int.Cl. ⁸	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 213/74				
A 6 1 K 31/44	ABN	9454-4C		
	ABU	9454-4C		
	AEQ	9454-4C		
C 0 7 D 401/12	2 1 3			

審査請求 未請求 請求項の数5 O L (全 12 頁)

(21) 出願番号 特願平5-148051

(22) 出願日 平成5年(1993)6月18日

(71) 出願人 000006091

明治製菓株式会社

東京都中央区京橋2丁目4番16号

(72) 発明者 大塚 曼 央

神奈川県横浜市港北区師岡町760 明治製菓株式会社薬品総合研究所内

(72) 発明者 荻野 裕子

神奈川県横浜市港北区師岡町760 明治製菓株式会社薬品総合研究所内

(72) 発明者 河野 賢一

神奈川県横浜市港北区師岡町760 明治製菓株式会社薬品総合研究所内

(74) 代理人 弁理士 佐藤 一雄 (外2名)

最終頁に続く

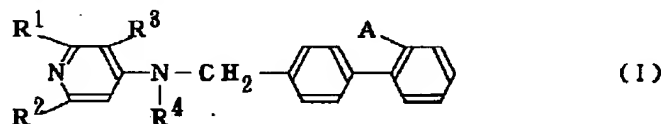
(54) 【発明の名称】 アンジオテンシン II 拮抗性ピリジン誘導体

(57) 【要約】

【構成】 下記一般式 (I) で表わされるピリジン誘導

体。

【化1】



(上記式中、R¹およびR²は、C₁₋₆アルキル基を表わし、R³は、水素原子、水酸基、C₁₋₆アルコキシ基またはフェニルC₁₋₄アルコキシ基を表わし、R⁴は、水素原子、C₁₋₆アルキル基、C₂₋₇アルケニル基またはC₂₋₇アシル基を表わし、Aは、基-C

OOR⁵またはテトラゾリル基を表す)

【効果】 上記化合物はアンジオテンシンII拮抗作用を有し、高血圧および心不全の治療と予防に有効な抗高血圧剤および心不全治療剤としての用途を有する。

1

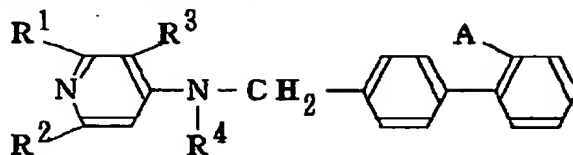
2

【特許請求の範囲】

* 導体および薬理学的に許容されるそれらの塩。

【請求項 1】 下記一般式 (I) で表わされるピリジン誘導 *

【化 1】



(I)

(上記式中、

R¹およびR²は、同一または異なっているいてもよく、置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基を表わし、

R³は、水素原子、水酸基、置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基、または、置換されていてもよいフェニルC₁₋₄アルコキシ基を表わし、

R⁴は、水素原子、置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、C₂₋₇アルケニル基、または、置換されていてもよいC₂₋₇アシル基を表わし、

Aは、基-COOR⁵ (R⁵は水素原子、基-CH₂O-CO(CH₃)₂またはカルボキシル基の保護基を表す) または保護されていてもよいテトラゾリル基を表す)

【請求項 2】 R¹およびR²がそれぞれC₁₋₆アルキル基であり、R³がC₁₋₆アルコキシであり、R⁴がアルカノイル基であり、Aがカルボキシル基またはテトラゾリル基である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】 R¹およびR²がそれぞれC₁₋₆アルキル基であり、R³がメトキシ基であり、R⁴がブチリル基であり、Aがカルボキシル基またはテトラゾリル基である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】 請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載のピリジン誘導体または薬理学的に許容されるそれらの塩を有効成分として含有してなる、抗高血圧剤。

【請求項 5】 請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載のピリジン誘導体または薬理学的に許容されるそれらの塩を有効成分として含有してなる、心不全治療剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】 【発明の背景】

【産業上の利用分野】 本発明はアンジオテンシン I I 拮抗作用を有するピリジン誘導体、並びに、それらの少なくとも一種を有効成分として含有してなる、高血圧および心不全の治療および予防に有効な抗高血圧剤および心不全治療剤に関する。

【0002】

【従来の技術】 アンジオテンシン I I はアンジオテンシン変換酵素によってアンジオテンシン I より誘導されるホルモンであり、ラット、イヌ、ヒトなどの哺乳動物においては強力な昇圧物質として高血圧の原因物質の一つとされている。したがって、アンジオテンシン変換酵素の働きを阻害する薬剤やアンジオテンシン I I 受容体に拮抗作用を示す薬剤は、高血圧や鬱血性心不全の治療剤としての効果が期待されている。既に、カプトプリルや

エナラプリルをはじめとするアンジオテンシン変換酵素阻害剤が数多く開発され、抗高血圧剤および心不全治療剤として臨床で用いられている。さらに、アンジオテンシン I I 受容体拮抗剤についても多くの研究が進められている。

【0003】 アンジオテンシン I I の構造に類似したペプチド性アンジオテンシン I I 受容体拮抗剤については、サーキュレーション・リサーチ誌 29 巻 673 頁 (1971 年)、ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー 32 巻、466 頁、898 頁、1366 頁 (1989 年) などに報告がなされている。また、非ペプチド性の誘導体については、イミダゾピリジン誘導体 (特開昭 62-240683 号および EP 415886)、置換イミダゾール誘導体 (特公昭 63-64428 号、特開昭 63-23868 号、WO/91-00281、WO/91-00277、EP 403158 および EP 403159)、置換ピロール、ピラゾール、トリアゾール誘導体 (特開平 1-287071 号、EP 411507、EP 412594 および EP 409332)、キナゾリノン誘導体 (EP 411766)、ピリミドン誘導体 (特開平 3-44377 号および EP 419048)、ベンズイミダゾール誘導体 (特開平 3-5464 号、特開平 3-27362 号、特開平 3-63264 および米国特許第 4,880,804)、5~7 員環に縮合したイミダゾール誘導体 (EP 400974、EP 401030 および EP 407102) およびピリジン誘導体 (EP 453210、EP 475206 および EP 499415) がアンジオテンシン I I 受容体拮抗剤として報告されている。ピリジン誘導体のうち、ピリジン環の 3 位に広義のアルコキシ基を有する化合物については、本発明者の一部による WO/91-19697 に開示されるもののみである。

【発明の概要】

【0004】

【発明が解決しようとする課題】 本発明者らは強いアンジオテンシン I I 拮抗作用を有し、経口投与で持続的な作用を示す新規なピリジン誘導体を探索した。その結果、ある種のピリジン誘導体 がそれらの性質を有することを見出し、本発明を完成させた。従って、本発明はアンジオテンシン I I 拮抗作用を有する新規なピリジン誘導体を提供することを目的としている。また、本発明は、アンジオテンシン I I 拮抗作用を有する新規なピリジン誘導体を有効成分として含有してなる、抗高血圧剤

10

20

30

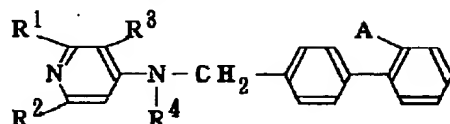
40

50

および心不全治療剤を提供することを目的としている。

【0005】

【課題を解決するための手段】本発明によるピリジン誘導体は、下記一般式 (I) で表わされる化合物および薬*



(I)

【0007】(上記式中、 R^1 および R^2 は、同一または異なっているとしてもよく、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基を表わし、 R^3 は、水素原子、水酸基、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、または、置換されていてもよいフェニル C_{1-4} アルコキシ基を表わし、 R^4 は、水素原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、 C_{2-7} アルケニル基、または、置換されていてもよい C_{2-7} アシル基を表わし、Aは、基- $COOR^5$ (R^5 は水素原子、基- $CH_2OCOC(CH_3)_3$ またはカルボキシ基の保護基を表す) または保護されていてもよいテトラゾリル基を表す)

【0008】また本発明による抗高血圧剤および心不全治療剤は、前記一般式 (I) で表される化合物または薬学的に許容される塩を有効成分として含有してなるもの、である。

【0009】前記一般式 (I) で表わされる化合物は、ペプチド性の受容体拮抗剤にみられるアゴニスト作用がなく、アンジオテンシン II 受容体に選択的な拮抗作用を示す。また、この化合物は低毒性で、経口吸収性や作用の持続性に優れ、そのアンジオテンシン II 拮抗活性は従来の非ペプチド性のアンジオテンシン II 拮抗剤のそれに比べて優れたものである。従って本発明によれば、人体に安全な抗高血圧剤および心不全治療剤を提供することができる。

【0010】[発明の具体的説明]

一般式 (I) の化合物

本明細書において、「 C_{1-6} アルキル基」または「 C_{1-6} アルコキシ基」の一部としての「 C_{1-6} アルキル基」は、直鎖状または分枝鎖状いずれであってもよく、好ましくは炭素数1~4のアルキル基を意味する。

【0011】また「 C_{2-7} アルケニル基」は、1個または2個以上の炭素炭素二重結合を含み、直鎖状または分枝鎖状いずれであってもよく、好ましくは C_{2-4} アルケニル基を意味する。

【0012】さらに、「 C_{2-7} アシル」は、 C_{2-7} アルカノイル基、好ましくは C_{2-5} アルカノイル基、または、ベンゾイル基を表し、 C_{2-7} アルカノイル基のアルキル基部分は直鎖状または分枝鎖状いずれであってもよい。

【0013】さらにまたハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子を言うものとする。

* 理学的に許容されるそれらの塩である。

【0006】

【化2】

【0014】一般式 (I) において R^1 、 R^2 および R^4 が表す C_{1-6} アルキル基の好ましい例としては、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、 sec -ブチル、 $tert$ -ブチル、 n -ペンチル、 n -ヘキシルなどが挙げられる。このアルキル基の一以上の水素原子は置換されていてもよく、この置換基の好ましい例としては、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどの C_{3-7} シクロアルキル基、メトキシ、エトキシなどの C_{1-4} アルコキシ基またはハロゲン原子などが挙げられる。置換されたアルキル基の好ましい例としては、シクロプロピルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル、2-シクロペンチルエチル、メトキシメチル、エトキシメチル、トリフルオロメチル、2-フルオロエチル、ジフルオロエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチルなどが挙げられる。

【0015】また R^3 が表す C_{1-6} アルコキシ基の好ましい例としては、メトキシ、エトキシ、 n -プロポキシ、イソプロポキシ、 n -ブチルオキシ、イソブチルオキシ、 sec -ブチルオキシなどが挙げられる。このアルコキシ基の1以上の水素原子は置換されていてもよく、この置換基の好ましい例としては、ハロゲン原子、 C_{3-7} シクロアルキル基または低級アルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基などが挙げられる。置換されたアルコキシ基の好ましい例としては、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、ジフルオロエトキシ、シクロプロピルメトキシ、シクロヘキシルメトキシ、 N, N -ジメチルカルバモイルメトキシ、カルバモイルメトキシ基などが挙げられる。

【0016】さらに、 R^2 が表すフェニル C_{1-4} アルコキシ基は、好ましくはベンジルオキシである。フェニル C_{1-4} アルコキシ基のフェニル基部分およびアルコキシ基部分の1以上の水素原子は置換されていてもよく、この置換基の好ましい例としては、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、水酸基などが挙げられる。置換されたフェニル C_{1-4} アルコキシ基の好ましい例としては、4-メチルベンジルオキシ、3-メチルベンジルオキシ、2-メチルベンジルオキシ、4-メトキシベンジルオキシ、4-クロルベンジルオキシ、4-フルオロベンジルオキシ、4-ニトロベンジルオキシ、4-ヒドロキシベンジルオキシ基、フェネチルオキシ基などが挙げられる。

5

【0017】R⁴が表すC₂₋₇アルケニル基の好ましい例としては、アリル、ビニル、1-プロペニル、イソプロペニル、2-ブテニル、1, 3-ブタジエニルなどが挙げられる。

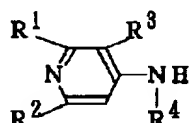
【0018】R⁴が表すC₂₋₇アシル基の好ましい例としては、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、ベンゾイルなどが挙げられる。このアシル基の1以上の水素原子は置換されていてもよく、例えばベンゾイル基についての好ましい置換基の例としては、C₁₋₄アルキル基、C₁₋₄アルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基などが挙げられる。置換されたアシル基の好ましい例としては、4-メチルベンゾイル、4-メトキシベンゾイル、2-メトキシベンゾイル、4-フルオロベンゾイル、4-ニトロベンゾイル基などが挙げられる。

【0019】AにおいてR⁶が表すカルボキシ基の保護基の好ましい例としては、メチル、エチル、t-ブチル、ベンジル、ジフェニルメチル、p-メトキシベンジルなどが挙げられる。

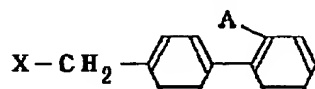
【0020】本発明による化合物においてはテトラゾール環に由来する互換異性体が存在し得るが、そのいずれの異性体およびそれらの混合物もまた本発明に包含されるものである。

【0021】本発明による化合物の好ましい化合物群としては、R¹およびR³がC₁₋₄アルキル基であり、R²が水素原子またはC₁₋₄アルコキシ基であり、R⁴がC₂₋₆アルカノイル基またはC₁₋₄アルキル基であり、Aがテトラゾリル基であるもの、が挙げられる。

【0022】特に好ましい化合物としては、3-メトキシ-2, 6-ジメチル-4-[N-ブチリル-N-



(上記式中、R¹、R²、R³およびR⁴は前記一般式(I)で定義したものと同一意味を表わす)で表される※



(上記式中、Xはハロゲン原子またはスルホニルオキシ基を表わし、Aは一般式(I)で定義したものと同一意味を表す)で表されるビフェニル誘導体とを、反応に関与しない溶媒(例えば、N, N-ジメチルホルムアミド、ジオキサン、テトラヒドロフラン、メタノール、エタノール、アセトン、ジメチルスルホキシド、トルエン、ヘキサンなどの有機溶媒またはこれらの溶媒と水との混合溶媒)中で、塩基存在下、-78~200℃、好ましくは-78~120℃、の温度範囲で、30分から48時間、好ましくは1時間から24時間、反応させ、

6

* [[2'-(テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]アミノ]ピリジン、3-メトキシ-2, 6-ジメチル-4-[N-n-ブチル-N-[[2'-(テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]アミノ]ピリジン、2, 6-ジメチル-4-[N-ブチリル-N-[[2'-(テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]アミノ]ピリジンおよび2, 6-ジメチル-4-[N-n-ブチル-N-[[2'-(テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]アミノ]ピリジンなどが挙げられる。

【0023】本発明による化合物はその薬理学的に許容される塩とすることかできる。このような塩としては、医学上許容される非毒性塩が挙げられる。好ましい例としてはナトリウム塩、カリウム塩またはカルシウム塩のようなアルカリ金属またはアルカリ土類金属の塩、フッ化水素酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩のようなハロゲン化水素酸塩、硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩、リン酸塩などの無機酸塩、メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩のような低級アルキルスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩のようなアリースルホン酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、マレイン酸塩のような有機酸塩およびグルタミン酸塩、アスパラギン酸塩のようなアミノ酸塩などが挙げられる。

【0024】一般式(I)の化合物の合成

本発明による化合物は次に示すa)~c)の方法により合成することかできる。

a) 一般式(I)の化合物は下記一般式(II)：

【化3】

(II)

※化合物と、下記一般式(III)：

【化4】

(III)

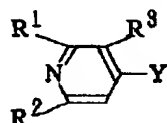
必要に応じて保護基を除去することにより得ることができる。

【0025】一般式(III)の化合物のXの置換基の好ましい例としては、ハロゲン原子、メタンスルホニルオキシ、エタンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシなどのアルキルスルホニルオキシ基およびベンゼンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシなどのアリースルホニルオキシ基などが挙げられる。また、A中のテトラゾリル基の保護基の好ましい例としては、トリフェニルメチル、2-シアノエチルな

7

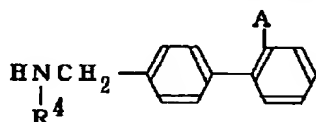
どが挙げられる。

【0026】上記反応に用いられる塩基の好ましい例としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどのアルカリ金属水酸化物、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなどのアルカリ金属炭酸塩、水素化ナトリウム、水素化カリウムなどの水*



(IV)

(上記式中、 R^1 、 R^2 および R^3 は一般式(I)で定義したものと同一意味を表わし、Yはハロゲン原子またはニトロ基を表わす)で表される化合物と、下記一般式※



(V)

(上記式中、 R^4 およびAは一般式(I)で定義したものと同一意味を表す)で表わされるビフェニル誘導体または反応性の塩とを、方法a)と同様の反応条件で反応させ、必要に応じて保護基を除去することにより得ることができる。上記一般式(V)で表される化合物の反応性の塩の好ましい例としては、ナトリウム、カリウム、リチウムなどのアルカリ金属塩が挙げられる。

* 素化金属、トリエチルアミン、ピリジン、N, N-ジイソプロピルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミンなどの有機アミンなどが挙げられる。

【0027】b) 一般式(I)の化合物は下記一般式(IV) :

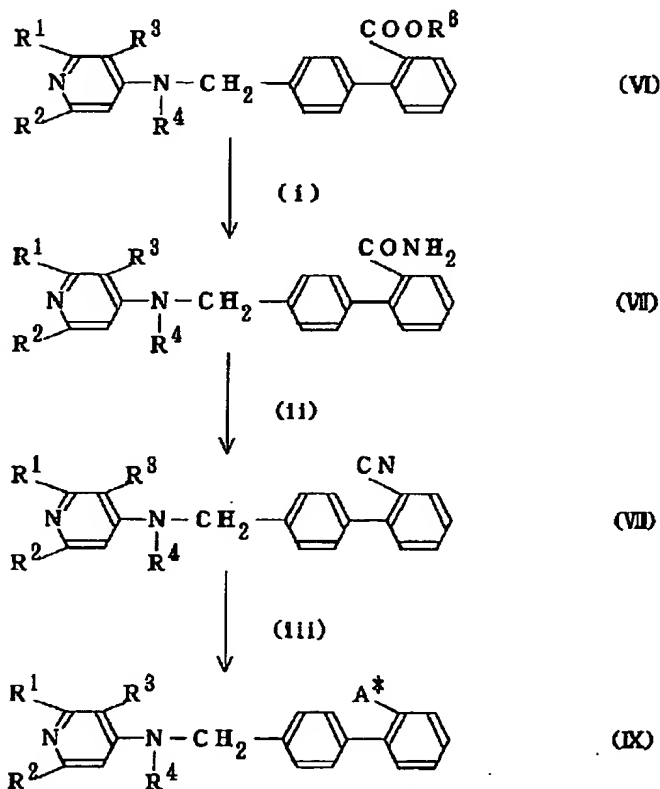
【化5】

※ (V) :
【化6】

★【0028】c) 一般式(I)の化合物であって、Aがテトラゾリル基である化合物は、下記一般式(VI)の化合物を次に示す方法により変換することによっても合成することができる。

【0029】

【化7】



(上記式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 は一般式(I)で定義したものと同一意味を表わし、 R^5 は水素原子または低級(好ましくは C_{1-6})アルキル基を表わし、 A^* はテトラゾリル基を表わす)

【0030】段階(i)は、一般式(VI)の化合物にアンモニアを反応させてアミド化体を得る工程である。この反応は通常、水、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどの溶媒中、0~180℃の

温度で、30分～24時間で完了させることができる。

【0031】この場合、R⁶が水素原子であるときには、反応に先立ち式(VI)の化合物を酸ハロゲン化物または活性エステル体とするのが好ましい。酸ハロゲン化物としては酸塩化物および酸臭素化物を用いることができ、これらは一般式(VI)の化合物とチオニルクロリド、チオニルブロミド、五塩化リン、オキシ塩化リン、オキザリルクロリドなどの酸ハロゲン化物とを、反応に関与しない溶媒(例えば、ベンゼン、クロロホルム、塩化メチレン、四塩化炭素、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフランなど)の存在下あるいは非存在下で、-40～150℃の温度で反応させることによって得ることができる。また、活性エステルとしてはN-ヒドロキシコハク酸イミド、N-ヒドロキシベンズリアゾールなどを用いることができる。

【0032】段階(ii)は、一般式(VII)の化合物をアミドの脱水反応によりニトリル化体へ変換する工程である。反応は、反応に関与しない溶媒の存在下または非存在下で、脱水剤の存在下、-40～150℃の温度で、30分～24時間で完了させることができる。脱水剤としては、例えば、チオニルクロリド、五塩化リン、オキシ塩化リン、チオニルブロミドなどを用いることができる。

【0033】段階(iii)は、一般式(VIII)のニトリル化合物にアジド誘導体を反応させて、テトラゾール環を形成する工程である。反応は、一般式(VIII)の化合物とアジド誘導体とを反応に関与しない溶媒(例えば、ベンゼン、トルエン、キシレンなど)の存在下で、室温から200℃、好ましくは50～150℃の温度で、30分～1週間反応させることにより、完了させることができる。上記テトラゾール環の形成反応において用いられるアジド誘導体としては、例えば、アジ化ナトリウム、アジ化カリウム、アジ化トリメチルスズ、アジ化トリブチルスズなどを用いることができる。得られたテトラゾール化合物は必要に応じてトリフェニルメチル基、p-メトキシベンジル基、メトキシメチル基、メトキシエトキシメチル基、2-シアノエチル基などで保護し、精製後脱保護することにより、一般式(IX)の化合物(一般式(I)の化合物であって、Aがテトラゾリル基を表わすもの)を得ることができる。

【0034】前記一般式(II)および(IV)で表わされるピリジン誘導体は、仏特許FR1516463(1968年)およびジャーナル・オブ・オルガニック・ケミストリー43巻2842頁(1978年)に記載される方法、並びにこれに準じて合成されるピロン化合物を用いて、公知の方法、例えば、ヒューミッシュ・ペリヒテ54巻1089頁(1921年)、ジャーナル・オブ・オルガニック・ケミストリー28巻725頁(1963年)、ジャーナル・オブ・インディアン・ケミカル・ソサエティー101巻950頁(1974年)、同1

02巻41頁(1975年)およびLiebigs Ann. Chem. 1466頁(1982年)などに記載の方法およびこれに準じた方法で合成することができる。

【0035】また、前記一般式(III)および(V)で表わされるビフェニル誘導体は、WO-89/06233号、特開平1-117876号公報、ジャーナル・オブ・オルガニック・ケミストリー56巻2395頁(1991年)およびEP475206号に記載の方法およびこれに準じた方法で合成することができる。

【0036】上記a)～c)法で合成される一般式

(I)の化合物は、通常の精製方法、例えば再結晶、再沈澱、溶媒抽出、シリカゲルカラムクロマトグラフィー、吸着性樹脂によるカラムクロマトグラフィーなどで精製することができる。

【0037】化合物の用途/医薬組成物

一般式(I)で表わされる化合物は、アンジオテンシンII拮抗作用を有する。従って、本発明による化合物はアンジオテンシンIIが関与する疾患の治療及び予防に有効である。具体的には、本発明による化合物は抗高血圧剤および心不全治療剤として用いることができる。

【0038】本発明による一般式(I)で表わされる化合物ならびにその薬理的に許容される塩を有効成分とする医薬組成物は、経口または非経口投与(例えば、筋注、静注、皮下投与、直腸投与、経皮投与など)、好ましくは経口投与することができ、薬剤として経口または非経口投与に適した種々の剤型で、ヒトおよびヒト以外の動物に使用される。

【0039】例えばその用途に応じて、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、丸剤、細粒剤、トローチ錠などの経口剤、静注および筋注などの注射剤、直腸投与剤、油脂性坐剤、水溶性坐剤などのいずれかの製剤形態に調製することができる。これらの各種製剤は、通常用いられている賦形剤、増量剤、結合剤、湿潤化剤、崩壊剤、表面活性剤、潤滑剤、分散剤、緩衝剤、保存剤、溶解補助剤、防腐剤、矯味矯臭剤、無痛化剤、安定化剤などを用いて常法により製造することができる。使用可能な無毒性の上記添加剤としては、例えば乳糖、果糖、ブドウ糖、でん粉、ゼラチン、炭酸マグネシウム、合成ケイ酸マグネシウム、タルク、ステアリン酸マグネシウム、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースまたはその塩、アラビアゴム、ポリエチレングリコール、シロップ、ワセリン、グリセリン、エタノール、プロピレングリコール、クエン酸、塩化ナトリウム、亜硫酸ソーダ、リン酸ナトリウムなどが挙げられる。

【0040】薬剤中における本発明の化合物の含有量は、その剤形に応じて異なるが、通常全組成物中1～70重量%、好ましくは5～50重量%濃度である。製剤の具体例は後記の製剤例に示される通りである。高血圧または心不全の治療および予防のための投与量は、用法、患

者の年齢、性別、症状の程度などを考慮して適宜決定されるが、通常成人1日当たり約0.1~1000mg、好ましくは0.5~200mg程度とするのがよく、これを1日1回または数回に分けて投与することができる。

【0041】

【実施例】本発明を以下の実施例によってさらに詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。なお、以下の実施例中のNMRデータは400MHz NMRによる測定データを用い、TMSを基準とした δ 値(ppm)を示した。

【0042】参考例1

4-クロロ-3-メトキシ-2,6-ジメチルピリジン4-ヒドロキシ-3-メトキシ-2,6-ジメチルピリジン(2.50g)とオキシ塩化リン(2.5ml)との混合物を135℃の湯浴で1時間加熱攪拌した。反応混合物をエーテルで希釈し、少量の水を加えて過剰の試薬を分解した後、炭酸アルカリとする。エーテル層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去して無色油状の標記化合物(2.50g、89%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.46 (3H, s)、2.51 (3H, s)、3.82 (3H, s)、7.03 (1H, s)。

EIMS m/z : 173、171 (M^+)。

【0043】参考例2

4-アミノ-3-ヒドロキシ-2,6-ジメチルピリジン

封管中の4-クロロ-3-メトキシ-2,6-ジメチルピリジン(500mg)のメタノール(1.5ml)溶液に、銅粉(19mg)と、塩化第1銅(30mg)と、濃アンモニア水(6ml)とを加え、195℃の油浴で17時間加熱攪拌した。反応混合物をセライトで濾過し、濾液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール-濃アンモニア水、30:10:1)で精製して、黒褐色カラメル(363mg、90%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.24 (3H, s)、2.25 (3H, s)、6.35 (1H, s)。

EIMS m/z : 138 (M^+)。

【0044】参考例3

4-N-n-ブチルアミノ-3-メトキシ-2,6-ジメチルピリジン

a) 4-アミノ-3-ヒドロキシ-2,6-ジメチルピリジン(363mg)、無水炭酸カリウム(1.67g)、テトラヒドロフラン(7.5ml)およびアセトン(2.5ml)の混合物を氷冷攪拌した。この中にn-ブチルクロリド(1.1ml)のテトラヒドロフラン(2.2ml)溶液を滴下し、0℃で1時間、室温で16時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液で反応を止め、酢酸エチルで抽出した。抽出液を炭酸ナトリウ

ム水溶液、続いて食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去して褐色油状物の4-N-n-ブチルアミノ-3-n-ブチルオキシ-2,6-ジメチルピリジン(790mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.00 (3H, t)、1.09 (3H, t)、1.73 (2H, sex)、1.85 (2H, sex)、2.32 (3H, s)、2.34 (2H, t)、2.50 (3H, s)、2.65 (2H, t)、7.16 (1H, s)、8.05 (1H, s)。

EIMS m/z : 279 ($M^+ + 1$)、209、139 (base peak)。

【0045】b) 上記a)で得られた化合物のメタノール(16ml)溶液に炭酸カリウム(600mg)を加え、氷冷下で2.5時間攪拌した後、溶媒の3分の2以上を減圧留去した。残渣を酢酸エチルで希釈し、水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去して、淡褐色カラメル(4-N-n-ブチルアミノ-3-ヒドロキシ-2,6-ジメチルピリジン(123mg)を得た。

【0046】c) 上記b)で得られたヒドロキシ体を、ジメチルホルムアミド(2ml)中無水炭酸カリウム(250mg)およびヨウ化メチル(0.1ml)でメチル化し、常法に従い処理した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル、1:4)で精製して、無色粉末の標記化合物(55mg、3工程で9.4%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.03 (3H, t)、1.77 (2H, sex)、2.41 (2H, t)、2.46 (3H, s)、2.48 (3H, s)、3.76 (3H, s)、7.78 (1H, br)、8.06 (1H, s)。

EIMS m/z : 222 (M^+)、152、138 (base peak)。

【0047】参考例4

4-N-n-ブチルアミノ-3-メトキシ-2,6-ジメチルピリジン

(1) 封管中の4-クロロ-3-メトキシ-2,6-ジメチルピリジン(100mg)のメタノール(1ml)溶液に、n-ブチルアミン(0.075ml)を加え、165~170℃(浴温)で16時間加熱攪拌した。放冷後、反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール-濃アンモニア水、200:10:1)で精製して、淡褐色油状の目的物(38mg、31%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.97 (3H, t)、1.43 (2H, sex)、1.63 (2H, m)、2.41 (3H, s)、2.42 (3H, s)、3.14 (2H, dt)、3.69 (3H, s)、4.

10

20

30

40

50

13

6.2 (1H, br)、6.26 (1H, s)。

EIMS m/z: 208 (M⁺)、193、165 (base peak)。

【0048】(2a) 封管中の4-クロロ-3-メトキシ-2,6-ジメチルピリジン(505mg)のメタノール(5ml)溶液に、n-ブチルアミン(4.3ml)を加え、190~195℃(浴温)で20時間加熱攪拌した。放冷後、反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール-濃アンモニア水、100:10:1)で精製して、淡褐色ガム状の4-N-n-ブチルアミノ-3-ヒドロキシ-2,6-ジメチルピリジンとn-ブチルアミンの錯体(829mg)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.91 (3H, t)、0.94 (3H, t)、1.32~1.46 (4H, m)、1.56~1.68 (4H, m)、2.36 (3H, s)、2.50 (3H, s)、2.85 (2H, t)、3.19 (2H, dt)、6.10 (1H, s)。

EIMS m/z: 194 (M⁺)。

【0049】(2b) 上記(2a)で得られた化合物の一部(800mg)を無水酢酸(16ml)とともに100℃で1.5時間加熱した後、減圧乾固した。残渣をメタノール(27ml)中炭酸カリウム(690mg)とともに室温で1.5時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、セライトで濾過した。濾液を減圧濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール、185:15)で精製して、淡褐色ガムとして4-(N-アセチル-N-n-ブチル)アミノ-3-ヒドロキシ-2,6-ジメチルピリジン(605mg、三行程で88%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.93 (3H, t)、1.35 (2H, sex)、1.48 (2H, m)、1.98 (3H, s)、2.47 (3H, s)、2.54 (3H, s)、3.25 (2H, dt)、3.2~3.3 (1H, m)、3.85~3.95 (1H, m)、6.70 (1H, s)。

【0050】(2c) 上記(2b)で得られた化合物(780mg)を、ジメチルホルムアミド(6ml)中無水炭酸カリウム(700mg)および沃化メチル(0.32ml)でメチル化(室温下、3時間)し、溶媒を減圧留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル、1:3)で精製して、無色油状物の4-(N-アセチル-N-n-ブチル)アミノ-3-メトキシ-2,6-ジメチルピリジン(400mg、48%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.89 (3H, t)、1.24~1.35 (2H, m)、1.35~1.60 (2H, m)、1.92 (3H, s)、2.50 (3H, s)、2.52 (3H, s)、3.2~3.

14

3 (1H, m)、4.0~4.1 (1H, m)、3.72 (3H, s)、6.77 (1H, s)。

EIMS m/z: 250 (M⁺)、219。

【0051】(2d) 窒素雰囲気下、上記(2c)の化合物(400mg)を50%含水エチレングリコール(9ml)および水酸化カリウム(920mg)と150℃(浴温)で18時間加熱攪拌した後、反応混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール-濃アンモニア水、200:10:1)で精製して、淡褐色油状の目的物(280mg、84%)を得た。

【0052】参考例5

4-N-n-ブチルアミノ-2,6-ジメチルピリジン封管中の4-クロロ-2,6-ジメチルピリジン(280mg)のメタノール(5ml)溶液に、塩化第一銅(220mg)、銅粉(200mg)およびn-ブチルアミン(6ml)を加え、190~195℃(浴温)で21時間加熱攪拌した。放冷後、反応混合物をセライトで濾過し、濾液を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール-濃アンモニア水、50:10:1)で精製して、無色カラメル状の標記化合物(350mg、99.4%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.95 (3H, t)、1.42 (2H, tq)、1.64 (2H, t)、2.45 (6H, s)、3.17 (2H, dt)、6.33 (2H, s)。

EIMS m/z: 178 (M⁺)、135 (base peak)。

【0053】実施例1

3-メトキシ-2,6-ジメチル-4-[N-ブチル-N-[(2'-(テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル]アミノ]ピリジン

a) 4-N-n-ブチルアミノ-3-メトキシ-2,6-ジメチルピリジン(66mg)のトルエン(1ml)溶液に水素化ナトリウム(60%、22mg)を加え、アルゴン雰囲気下105~110℃の油浴で16時間加熱攪拌し、その後室温まで冷却した。この溶液に、4-[2'-(N-トリフェニルメチルテトラゾール-5-イル)フェニル]ベンジルブロミド(270mg)のトルエン溶液(1.5ml)を加え、105~110℃(浴温)で23時間加熱攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈した後水を加えた。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル、1:1)で精製して、無色ガム状の3-メトキシ-2,6-ジメチル-4-[N-ブチル-N-[(2'-(N-トリフェニルメチルテ

15

トラゾール-5-イル) ビフェニル-4-イル] メチル] アミノ] ピリジン (127mg、61%) を得た。
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.86 (3H, t)、1.66 (2H, sex)、2.10 (2H, br)、2.35 (3H, s)、2.49 (3H, s)、3.49 (3H, s)、4.40 (1H, d)、5.22 (1H, d)、6.53 (1H, s)、7.02 (2H, d)、7.03 (2H, d)、7.44 (1H, dt)、7.48 (1H, dt)、7.85 (1H, dt)。

SIMS m/z: 699 (M⁺+1)、457。

【0054】b) 上記a) で得られた化合物 (112mg) の50%含水酢酸 (4ml) 溶液を窒素雰囲気下50℃ (浴温) で4時間加熱攪拌した後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール、10:1) で精製して、無色カラメル状の標記化合物 (69mg、94%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.83 (3H, t)、1.59 (2H, sex)、2.13 (2H, t)、2.37 (3H, s)、2.42 (3H, s)、3.57 (3H, s)、4.45~4.6 (1H, br)、5.15~5.3 (1H, br)、6.61 (1H, s)、7.09 (2H, d)、7.18 (2H, d)、7.41 (1H, dd)、7.53 (1H, dt)、7.59 (1H, dt)、8.01 (1H, dd)。

EIMS m/z: 456 (M⁺)、385。

【0055】実施例2

3-メトキシ-2,6-ジメチル-4-[N-n-ブチル-N-[[2'-(テトラゾール-5-イル) ビフェニル-4-イル] メチル] アミノ] ピリジン

a) アルゴン雰囲気下-78℃で、4-N-n-ブチルアミノ-3-メトキシ-2,6-ジメチルピリジン (358mg) およびジイソプロピルアミン (0.70ml) のテトラヒドロフラン (9ml) 溶液に、n-ブチルリチウムのヘキサン溶液 (1.5M、2.2ml) を滴下し、同温度で60分間攪拌した。この溶液中に、4-[2'-(N-トリフェニルメチルテトラゾール-5-イル) フェニル] ベンジルブロミド (1.41g) のテトラヒドロフラン (5ml) 溶液を加え、-78℃で1時間、室温で18時間攪拌した後、飽和アンモニウム水溶液で反応を停止した。クロロホルムで希釈した反応混合物を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール-濃アンモニア水、400:10:1) で精製して、無色カラメル状の3-メトキシ-2,6-ジメチル-4-[N-n-ブチル-N-[[2'-(N-トリフェニルメチルテトラゾール-5-イル) ビフェニル-4-イル] メチル] アミノ] ピリ

16

ジン (645mg、55%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.86 (3H, t)、1.22 (2H, sex)、1.43~1.51 (2H, m)、2.36 (3H, s)、2.45 (3H, s)、3.15 (2H, t)、3.67 (3H, s)、4.44 (2H, s)、6.40 (1H, s)、6.90~6.93 (6H, m)、6.96 (2H, d)、7.06 (2H, d)、7.21~7.31 (12H, m)、7.39 (1H, dd)、7.44 (1H, dt)、7.49 (1H, dt)、7.89 (1H, dd)。

EIMS m/z: 684 (M⁺)、628。

【0056】b) 上記a) で得られた化合物 (600mg) の50%含水酢酸 (20ml) 溶液を窒素雰囲気下50℃ (浴温) で2時間加熱攪拌した後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール-濃アンモニア水、40:10:1) で精製して、無色カラメル状の標記化合物 (327mg、84.3%) を得た。

20 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.91 (3H, t)、1.30 (2H, sex)、1.50~1.60 (2H, m)、2.04 (3H, s)、2.11 (3H, s)、2.36 (1H, s)、3.27 (2H, t)、3.61 (3H, s)、4.75 (2H, s)、6.37 (1H, s)、6.81 (2H, d)、6.97 (2H, d)、7.82~7.84 (1H, m)。
 EIMS m/z: 442 (M⁺)。

【0057】実施例3

2,6-ジメチル-4-[N-ブチル-N-[[2'-(テトラゾール-5-イル) ビフェニル-4-イル] メチル] アミノ] ピリジン

30 a) 4-アミノ-2,6-ジメチルピリジン (400mg)、無水炭酸カリウム (910mg)、テトラヒドロフラン (6ml) およびアセトン (2ml) の混合物を氷冷下攪拌した。この溶液にn-ブチルクロリド (0.6ml) のテトラヒドロフラン (1ml) 溶液を滴下し、0℃で1時間、室温で0.5時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液で反応を止め、酢酸エチルで抽出した。抽出液を炭酸ナトリウム水溶液、続いて食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-メタノール、10:1) で精製して、無色油状物の4-N-n-ブチルアミノ-2,6-ジメチルピリジン (140mg、22%) を得た。

40 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.91 (3H, t)、1.30 (2H, sex)、1.50~1.60 (2H, m)、2.04 (3H, s)、2.11 (3H, s)、2.36 (1H, s)、3.27 (2H, t)、3.61 (3H, s)、4.75 (2H, s)、6.37 (1H, s)、6.81 (2H, d)、6.97 (2H, d)、7.82~7.84 (1H, m)。
 EIMS m/z: 442 (M⁺)。
 【0058】b) 上記a) で得られた化合物の一部 (60mg) のトルエン (2ml) 溶液に水素化ナトリウム (60%、20mg) を加え、アルゴン雰囲気下105~110℃の油浴で22時間加熱攪拌し、その後室温まで冷却した。この溶液に、4-[2'-(N-トリ

17

フェニルメチルテトラゾール-5-イル) フェニル] ベンジルブロミド (265mg) のトルエン溶液 (1ml) を加え、105~110℃ (浴温) で20時間加熱攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈した後水を加えた。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサノン酢酸エチル、1:1) で精製して、無色ガム状の2, 6-ジメチル-4-[N-ブチル-N-[[2'-(N-トリフェニルメチルテトラゾール-5-イル) ビフェニル-4-イル] メチル] アミノ] ピリジン (74mg, 17%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.86 (3H, t), 1.65 (2H, sex), 2.11 (2H, t), 2.44 (6H, s), 4.78 (2H, s), 6.61 (2H, s), 6.90~6.95 (7H, m), 6.98 (2H, d), 7.05 (2H, d), 7.22~7.34 (8H, m), 7.38 (1H, dd), 7.44 (1H, dt), 7.49 (1H, dt), 7.86 (1H, dd)。

EIMS m/z: 612 (M⁺-56, base peak)。

SIMS m/z: 669 (M⁺+1)。

【0059】c) 上記b) で得られた化合物 (130mg) の50%含水酢酸 (4ml) 溶液を窒素雰囲気下50℃ (浴温) で加熱攪拌した後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール、10:1) で精製して、無色カラメル状の標記化合物 (82mg, 71%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.84 (3H, t), 1.58 (2H, sex), 2.15 (2H, t), 2.42 (6H, s), 4.85 (2H, s), 6.71 (2H, s), 7.07 (2H, d), 7.11 (2H, d), 7.42 (1H, dd), 7.51 (1H, dt), 7.58 (1H, dt), 7.95 (1H, dd)。

EIMS m/z: 426 (M⁺), 397, 355, 178 (base peak)。

SIMS m/z: 427 (M⁺+1)。

【0060】実施例4

2, 6-ジメチル-4-[N-n-ブチル-N-[[2'-(テトラゾール-5-イル) ビフェニル-4-イル] メチル] アミノ] ピリジン

a) アルゴン雰囲気下-78℃で、4-N-n-ブチルアミノ-2, 6-ジメチルピリジン (125mg) およびジソプロピルアミン (0.3ml) のテトラヒドロフラン (3ml) 溶液に、n-ブチルリチウムのヘキサノン溶液 (2.5M, 0.4ml) を滴下し、氷浴上で30分攪拌した。これを再び-78℃に冷却し、4-[2'-(N-トリフェニルメチルテトラゾール-5-

18

イル) フェニル] ベンジルブロミド (265mg) のテトラヒドロフラン (1.5ml) 溶液を加え、-78℃で30分、0℃で1時間、さらに室温で18時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈した後、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール-濃アンモニア水、100:2:1) で精製して、無色カラメル状の2, 6-ジメチル-4-[N-n-ブチル-N-[[2'-(N-トリフェニルメチルテトラゾール-5-イル) ビフェニル-4-イル] メチル] アミノ] ピリジン (210mg, 45.7%) を得て、出発化合物 (55mg, 44%) を回収した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.95 (3H, t), 1.33 (2H, tq), 1.60 (2H, m), 2.44 (6H, s), 3.27 (2H, t), 4.46 (2H, s), 6.20 (2H, s), 6.88~6.95 (9H, m), 7.12 (2H, d), 7.22~7.35 (8H, m), 7.39 (1H, dd), 7.46 (1H, dt), 7.50 (1H, dt), 7.92 (1H, dd)。

EIMS m/z: 654 (M⁺), 598 (base peak)。

【0061】b) 上記a) で得られた化合物 (240mg) の50%含水酢酸 (8ml) 溶液を50℃ (浴温) で加熱攪拌した後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール-濃アンモニア水、50:10:1) で精製して、無色カラメル状の標記化合物 (124mg, 82%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.94 (3H, t), 1.35 (2H, sex), 1.56~1.65 (2H, m), 2.24 (6H, s), 3.39 (2H, t), 4.61 (2H, s), 6.41 (2H, s), 6.80 (2H, d), 7.00 (2H, d), 7.25~7.40 (3H, m), 7.73~7.78 (1H, m)。

EIMS m/z: 412 (M⁺), 369, 356, 178 (base peak)。

40 【0062】製剤例1

錠剤

実施例1の化合物	2.5g
乳糖	12g
6%HPCC乳糖	8g
馬鈴薯デンプン	2g
ステアリン酸マグネシウム	0.5g

計 25g

以上の全量をよく混和して打錠し、錠剤1000個を製造した。

50 【0063】製剤例2

カプセル剤

実施例1の化合物	2.5g
乳糖	18g
馬鈴薯デンプン	4g
ステアリン酸マグネシウム	0.5g
計	25g

以上の全量をよく混和し、硬カプセルに充填し、カプセル剤1000カプセルを製造した。

【0064】製剤例3**注射剤**

実施例1の化合物	0.5g
ブドウ糖	7g
注射用蒸留水	適量
全量	1000ml

実施例1の化合物とブドウ糖を注射用蒸留水に溶解し、全量を1000mlとし、これをガラスフィルターで濾過したのち、1mlずつアンプルに分注し、1000本のアンプル製剤とした。

*

表 1

化合物の濃度	アンジオテンシンII収縮抑制率(%)	
	10 ⁻⁶ M	10 ⁻⁷ M
実施例1の化合物	86.4	58.0
実施例2の化合物	23.0	13.3
実施例3の化合物	96.2	42.0
実施例4の化合物	56.3	35.0

【0067】薬理試験例2**単回投与による毒性試験**

ddy系マウス雄性5週令(平均体重約20g)に対し※

【0065】薬理試験例1*摘出血管平滑筋におけるアンジオテンシンII収縮抑制作用**

体重2.5~3.0kgの雄性家兎より常法に従い胸部大動脈ラセン標本を作成し、この標本を、通気し37℃に保温した栄養液を満たしたマグナス管内に懸垂した。標本にあらかじめアンジオテンシンII 3×10⁻⁹Mを数回適用して、安定したアンジオテンシンIIの収縮反応を得て、その最大値を記録した。次に、10⁻⁶Mまたは10⁻⁷Mの濃度の被験化合物を5分間投与した後、アンジオテンシンII 3×10⁻⁹Mを適用した場合の収縮反応を測定し、被験化合物投与前と投与後のアンジオテンシンII収縮反応を比較して収縮抑制率(%)を算出した。その結果は表1に示される通りである。

【0066】

※て実施例1の化合物を経口投与した。その結果、LD₅₀値は1000mg/kg以上で、しかも、1000mg/kgで何等特別の症状を示さず低毒性であった。

【手続補正書】

【提出日】平成5年8月18日

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0026

【補正方法】変更

【補正内容】

【0026】上記反応に用いられる塩基の好ましい例としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどのアルカリ金属水酸化物、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなどのアルカリ金属炭酸塩、水素化ナトリウム、水素化カリウムなどの水素化金属、トリエチルアミン、ピリジン、N、N-ジイソプロピルアミン、N、N-ジイソプロピルエチルアミンなどの有機アミン、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムジシクロヘキシルアミド、カリウムジエチルアミドなどのアルカリ金属と第2級有機アミンとからなる

アルカリ金属アミドなどが挙げられる。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0049

【補正方法】変更

40 【補正内容】

【0049】(2b) 上記(2a)で得られた化合物の一部(800mg)を無水酢酸(16ml)とともに100℃で1.5時間加熱した後、減圧乾固した。残渣をメタノール(27ml)中炭酸カリウム(690mg)とともに室温で1.5時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、セライトで濾過した。濾液を減圧濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール、185:15)で精製して、淡褐色ガムとして4-(N-アセチル-N-n-ブチル)アミノ-3-ヒドロキシ-2,6-ジメチルピ

50

リジン (605 mg、3工程で88%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.93 (3H, t)、1.35 (2H, sex)、1.48 (2H, m)、1.98 (3H, s)、2.47 (3H, s)、2.54 (3H, s)、3.25 (2H, dt)、3.2~3.3 (1H, m)、3.85~3.95 (1H, m)、6.70 (1H, s)。

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0058

【補正方法】変更

【補正内容】

【0058】b) 上記a) で得られた化合物の一部 (60 mg) のトルエン (2 ml) 溶液に水素化ナトリウム (60%、20 mg) を加え、アルゴン雰囲気下 105~110℃の油浴で22時間加熱攪拌し、その後室温まで冷却した。この溶液に、4-[2'-(N-トリフェニルメチルテトラゾール-5-イル) フェニル] ベンジルブロミド (265 mg) のトルエン溶液 (1 ml) を加え、105~110℃ (浴温) で20時間加熱

攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈した後水を加えた。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル、1:1) で精製して、無色ガム状の2, 6-ジメチル-4-[N-ブチル-N-[[2'-(N-トリフェニルメチルテトラゾール-5-イル) ビフェニル-4-イル] メチル] アミノ] ピリジン (74 mg、35%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.86 (3H, t)、1.65 (2H, sex)、2.11 (2H, t)、2.44 (6H, s)、4.78 (2H, s)、6.61 (2H, s)、6.90~6.95 (7H, m)、6.98 (2H, d)、7.05 (2H, d)、7.22~7.34 (8H, m)、7.38 (1H, d)、7.44 (1H, dt)、7.49 (1H, dt)、7.86 (1H, dd)。

EIMS m/z : 612 (M^+-56 , base peak)。

SIMS m/z : 669 (M^++1)。

フロントページの続き

(72)発明者 名 倉 純

神奈川県横浜市港北区師岡町760 明治製菓株式会社薬品総合研究所内

(72)発明者 紺 野 不器夫

神奈川県横浜市港北区師岡町760 明治製菓株式会社薬品総合研究所内